

Infliximabin vaikutus pidiatristen IBD-potilaiden osastohoidon tarpeeseen

Annimaari Karppinen

Lääketieteellinen tiedekunta

Helsinki 2.11.2020

Tutkielma

annimaari.karppinen@helsinki.fi

Ohjaaja: Kaija-Leena Kolho

HELSINGIN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

Tiedekunta – Fakultet – Faculty Lääketieteellinen tiedekunta		Koulutusohjelma – Utbildningsprogram – Degree Programme Kliininen laitos	
Tekijä – Författare – Author Annimaari Karppinen			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Infliximabin vaikutus pediatrien IBD-potilaiden osastohoidon tarpeeseen			
Oppiaine/Opintosuunta – Läroämne/Studieinriktning – Subject/Study track Lääketiede			
Työn laji – Arbetets art – Level Syventävä tutkielma	Aika – Datum – Month and year 11/2020	Sivumäärä – Sidoantal – Number of pages 28	
Tiivistelmä – Referat – Abstract <p>Tulehdukselliset suolistosairaudet (inflammatory bowel disease, IBD) ovat viime vuosikymmeninä yleistyneet länsimaissa sekä aikuisilla että lapsilla. Myös Suomessa ilmaantuvuus kasvaa noin 6-8 % vuodessa. Lapsilla ja nuorilla IBD on usein diagnoosivaiheessa aikuisia laaja-alaisempi ja taudinkuva keskimäärin rajumpi. Perinteiset lääkehoidot ovat usein tehottomia ja kirurgiaa tarvitaan aikuisia useammin. Apua on kuitenkin saatu biologisista lääkkeistä, erityisesti tuumorenekroositekijä alfan (TNF-alfa) salpaajista, joita on tietyin rajoittein hyväksytty myös lasten IBD:n hoitoon. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, onko TNF-alfa-salpaajan infliximabin käytöllä ollut vaikutusta pediatrien IBD-potilaiden osastohoidon tarpeeseen. Aikaisempia tutkimuksia aiheesta on vähän ja tutkimustulokset ovat vaihtelevia. Rekisteritutkimuksen potilaat poimittiin Helsingin ja Tampereen lastenkliniikoiden tietokannoista ja poimintakriteereinä olivat diagnoosikoodit K50 Crohnin taudille ja K51 ulseratiiviselle koliitille. Ajanjaksoksi valittiin 2003–2016 ja aineistoon poimittiin tällä aikavälillä toteutuneet osastojaksot ja poliklinikkakäynnit. Tiedot Helsingin lastenkliniikan potilaiden TNF-alfa-salpaajien käytöstä saatiin HUS-rekisteristä.</p> <p>Potilaita kertyi 1237, joista 58 % oli Helsingin ja 42 % Tampereen potilaita. Infliximabia sai Helsingin potilaista 31 %. Tulokset osoittavat, että infliximabin käyttö on lisääntynyt reilusti tutkitulla ajanjaksolla. Samalla myös poliklinikkakäyntien määrät ovat lisääntyneet. Helsingissä osastovuorokaudet ovat kääntyneet laskuun, mutta osastojaksojen lukumäärät ovat pysyneet melko samalla vuosittaisella tasolla sekä Helsingissä että Tampereella. Tulosten perusteella voidaan päätellä, että infliximabin käyttö ei ole vähentänyt osastohoidon tarvetta, mutta on mahdollisesti lyhentänyt osastojaksojen kestoja.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Pediatric, Inflammatory bowel disease, Infliximab, Anti-TNF therapy, Hospitalization			
Ohjaaja tai ohjaajat – Handledare – Supervisor or supervisors Kaija-Leena Kolho			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Terkko, Helda			

Sisällysluettelo

1 Johdanto	1
2 Kirjallisuuskatsaus	2
2.1 Yleistä	2
2.2 Crohnin tauti	3
2.3 Ulseratiivinen koliitti	4
2.4 Liitännäissairaudet	5
2.5 Diagnostiikka	5
2.6 Hoito	7
2.7 Ennuste	11
3 Tutkimuksen tarkoitus	12
4 Aineisto ja menetelmät	12
5 Tulokset	14
6 Pohdinta	20
7 Yhteenveto	24
Lähdeluettelo	25

1 Johdanto

Tulehduksellisten suolistosairauksien (inflammatory bowel disease, IBD) esiintyminen länsimaissa on lisääntynyt merkittävästi viimeisten kahden vuosikymmenen aikana sekä aikuisten että lasten keskuudessa. Euroopassa muutos on ollut selvintä Länsi- ja Pohjois-Euroopassa sekä Pohjoismaista kaikista eniten Suomessa (1), missä IBD:n insidenssi kasvaa 6-8 % vuodessa kaikissa ikäluokissa aivan nuorimpia lapsia lukuunottamatta (2). Suomalaisten tutkimusten perusteella alle 18-vuotiaiden IBD-potilaiden insidenssi kaksinkertaistui aikavälillä 1987–2003 (3) ja alle 20-vuotiaiden insidenssi kolminkertaistui vuosien 1987 (7/100000) ja 2014 (23/100000) välillä (4). Vuonna 2019 oli Suomessa jo arviolta 52000 IBD:tä sairastavaa potilasta (5). Euroopan maiden välisessä vertailussa vuonna 2014 sekä Crohnin taudin että ulseratiivisen koliitin insidenssit olivat suurimmat juurikin Suomessa (1). Syytä tulehduksellisten suolistosairauksien esiintymisen muutokselle sekä maantieteelliselle jakautumiselle on etsitty muun muassa ravitsemuksen muutoksista. Samoin suolistomikrobiston koostumuksen muutosten on päätelty liittyvän tulehduksellisten tautien lisääntymiseen. Toistaiseksi mitään yksiselitteistä selitysmallia ei ole kuitenkaan pystytty esittämään. (2)

Tulehduksellisten suolistosairauksien lisääntyessä myös niiden hoito on kehittynyt paljon. Nykyisin IBD:n taustalla olevia tulehdusmekanismeja ymmärretään paremmin ja perinteisen lääkityksen rinnalle on kehitetty biologisia täsmälääkkeitä, jotka ovat mahdollistaneet oireiden lievittämisen lisäksi myös limakalvon tulehduksen parantamisen. (6) Biologisista lääkkeistä avainasemassa ovat tulehdusvälittäjänä toimivan tuumorinekroositekijä alfan (TNF-alfa) salpaajat. TNF-alfa-salpaajista pisimpään markkinoilla ollut ja käytetyin on infliximabi, jonka on todettu muun muassa vähentävän suolen tulehdussolujen aktiivisuutta. (7)

Tutkimustulokset TNF-alfa-salpaajien vaikutuksesta sairaalahoidon ja kirurgian tarpeeseen vaihtelevat, mutta osa tuloksista osoittaa hoidon tarpeen vähentyneen (6, 8).

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, onko infliximabin käytöllä ollut vaikutusta pediatrien IBD-potilaiden osastohoidon tarpeeseen tai poliklinikkakäyntien määrään aikavälillä 2003-2016.

2 Kirjallisuuskatsaus

2.1 Yleistä

Tavallisimmat IBD:n muodot ovat Crohnin tauti ja ulseratiivinen koliitti. Vuosittain noin 2000 suomalaista saa IBD-diagnoosin (5). Tuoreimman tutkimustiedon mukaan vain alle 1,5 % kaikista IBD-potilaista on lapsia tai nuoria (9), joille tauti ilmaantuu yleensä 12–15 ikävuoden tienoilla (10). Tulehdukselliseksi suolistosairauksiksi luetaan myös välimuotoinen tauti, IBDU (unclassified inflammatory bowel disease), jossa yhdistyy sekä Crohnin taudin että haavaisen paksusuolen piirteitä. Välimuotoiseksi luokiteltavan taudin saa diagnoosihetkellä noin 10-15 % IBD-potilaista. (10, 11) Erityisesti lapsuudessa alkaneen IBD:n taudinkuva voi muuttua vuosien kuluessa, ja esimerkiksi ensin ulseratiiviseksi koliitiksi diagnosoitu tauti muuttuu vuosien kuluessa Crohnin taudiksi noin 12–15 %:lla (12). Muusta maailmasta poiketen suomalaisilla potilailla ulseratiivinen koliitti on Crohnin tautia yleisempi, mutta lasten keskuudessa Crohnin tauti yleistyy näistä kahdesta nopeammin (2).

2.2 Crohnin tauti

Suomessa Crohnin tautiin sairastuu noin 600–800 ihmistä vuodessa (13) ja yleensä sairastuminen tapahtuu 20–30 ikävuosien paikkeilla (14). Tyypillisiä muutoksia ovat suolen limakalvolta sisimpään lihaskerrokseen asti ulottuvat syvät haavaumat sekä tulehduksen läiskittäisyys. Lapsipotilailla tulehdusmuutokset ovat monesti jo diagnoosivaiheessa laaja-alaisia ja he kärsivät usein aikuisia aggressiivisemmasta taudinkuvasta. (10, 11, 15) Komplikaatioita, kuten striktuuroita, fisteileitä ja abskesseja, ilmaantuu noin 80 %:lle potilaista. Komplikaatiot vaativat usein operatiivista hoitoa ja merkittävä osa, noin 60–70 % potilaista, päätyykin kirurgisen hoidon piiriin 10 vuoden päästä diagnoosihetkestä. (16)

Crohnin taudissa oireilu on tyypillisesti kroonisesti intermittoivaa, jolloin oireettomat ja oireiset jaksot vuorottelevat. Noin 10–15 %:lla potilaista taudinkuva säilyy kroonisesti oireilevana. (14) Tauti voi esiintyä missä tahansa gastrointestinaalikanavan osassa, joten oirekuva vaihtelee runsaasti tulehduksen voimakkuuden, laajuuden ja esiintymisalueen mukaan. Suoliston taudin tyyppioireita ovat vatsakivut, ripuli, väsymys ja laihtuminen. Peräsuoleen ja anaaliseutuun painottuvassa tautimuodossa todetaan tavallisesti toistuvia perianaaliabskesseja sekä fisteileitä ja/tai ihohetuloita. Tauti voi esiintyä myös ruuansulatuskanavan yläosissa, esimerkiksi mahahaavan oirein tai suun haavaumina. (10, 11, 17) Oireet voivat erityisesti alkuvaiheessa olla myös hyvin epämääräisiä, mikä usein viivästyttää diagnoosia. Aikuisilla taudin tyyppipaikka on ohutsuolen loppuosa tai ileokoolon (17) ja lapsilla paksusuoli (15). Pelkän ohutsuolen tai peräsuolen tauti on lapsilla harvinainen (15), mutta perianaalialueen komplikaatioita esiintyy 10–15 %:lla lapsipotilaista. (12) Lapsilla myös mahalaukun ja ruokatorven muutokset ovat yleisempiä ja taudin ensioire voi olla pelkkä suun haavauma (12).

Crohnin tautia sairastavista lapsista 15–40 %:lla ilmenee kasvun ja kehityksen häiriöitä (18, 19) ja ennen murrosikää alkanut tauti voi johtaa lyhempään aikuispituuteen (19) erityisesti pojilla (12). Kasvun hidastuminen voi ilmentyä jo ennen varsinaisia IBD:n oireita ja diagnoosia (12, 15, 19). Mekanismeja ovat energiaa kuluttava aktiivinen inflammaatio, imeytymishäiriö sekä aliravitsemus, sillä lapsilla vatsakivut ja – oireet

johtavat usein syömisen vähentymiseen (19). Lisäksi kasvun ja kehityksen viivästymiseen myötävaikuttaa hoidon kulmakiviin kuuluva kortisoni, joka hidastaa muun muassa luuston kasvua. Lapsilla ja nuorilla taudin aggressiivinen luonne sekä puberteetin viivästyminen johtavat usein myös psyykkiseen oireiluun, kuten masennukseen, ahdistuneisuuteen ja anoreksiaan (19). Noin 25–40 %:lla IBD:tä sairastavista nuorista on todettu olevan masennukseen sopivia oireita (18).

2.3 Ulseratiivinen koliitti

Ulseratiiviseen koliittiin sairastuu noin 1500 suomalaista vuodessa (20) keskimäärin 25–40-vuotiaana (14). Crohnin taudista poiketen tulehdusalue on yhtenäinen ja tulehdusmuutokset kohdistuvat pelkästään paksusuoleen ja sen limakalvoon. Taudin oirekuva ja vaikeusaste vaihtelevat sen mukaan, kuinka suuri osa paksusuolesta on tulehtunut. Tavallisia oireita ovat ripuli, veriset ja limaiset ulosteet sekä vatsakrampit ja – kivut (10, 17). Tyypillisimmin tauti alkaa peräsuolesta ja laajenee vähitellen paksusuolen puolelle (11, 21). Tyypioireita peräsuolen tulehduksessa eli proktiitissa ovat verenvuoto sekä ulostuspakko ja inkontinenssi (10). Pelkän peräsuolen tauti on lapsilla harvinainen (15). Vasemmanpuoleisessa koliitissa tulehdus ulottuu peräsuolesta aina paksusuolen vasempaan mutkaan eli flexura lienalikkeseen asti, ja tämä on aikuisten tavallisin tautimuoto (10). Lapsilla tyypillisin on koko paksusuolen käsittävä pankoliitti (10, 15). Fulminantista koliitista puhutaan, kun potilaan oireet ovat hyvin vaikeat ja lisäksi esiintyy yleisoireita kuten kuumetta, takykardiaa, anemisoitumista tai laihtumista (17, 21).

2.4 Liitännäissairaudet

IBD-potilailla esiintyy myös suoliston ulkopuolisia liitännäissairauksia, jotka voivat liittyä suolen tulehdusaktiivisuuteen tai olla täysin taudin vaiheesta riippumattomia. Jopa 20–50 %:lla potilaista todetaan vähintään yksi liitännäissairaus. Liitännäissairaudet voivat puhjeta jopa ennen varsinaista suolistosairautta. (2) Tavallisimpia ovat erilaiset niveloireet, esiintyen joko yksittäisissä pienissä nivelissä tai esimerkiksi sakroiliittinä tai selkärankareumana. Ihossa esiintyvistä liitännäissairauksista tyypillisin on erytema nodosum eli kyhmyruusu, silmänsairauksista taas episkleriitti eli silmän kovakalvon pinnallinen tulehdus sekä näköä uhkaava suonikalvoston tulehdus, uveiitti, joka on lapsilla ja nuorilla harvinainen. Ennusteen kannalta tärkeimpiä ovat maksasairaudet kuten primaarinen sklerosoiva kolangiitti (PSC), johon liittyy lisääntynyt kolangiokarsinooman eli pienten sappiteiden syövän riski. (22) PSC:n kanssa samanaikaisesti esiintyvän IBD:n kliininen kuva on poikkeava, niin sanottu PSC-IBD, johon liittyy tavallista tautia merkittävästi suurempi paksusuolisyövän riski (10).

2.5 Diagnostiikka

Sekä Crohnin taudin että ulseratiivisen koliitin diagnostiikka perustuu tyypillisen oirekuvan tunnistamiseen, laboratoriokokeisiin, endoskopiaan ja kuvantamiseen.

Laboratoriokokeista keskeisimmät ovat perusverenkuva, CRP ja lasko, jotka voivat kuitenkin pysyä vaikeaoireisessakin taudissa viiterajojen sisällä (10). Ulosteesta mitattava proteiini kalprotektiini on hyvä tulehduksen mittari, sillä sitä tuottavia neutrofiilejä on tulehtuneessa suolen limakalvossa tavallista enemmän ja mitatut pitoisuudet antavat myös käsityksen tulehduksen vaikeusasteesta (23). Pitoisuudet ovat suurimmat paksusuolen taudissa (12) ja pelkässä ohutsuolen tai peräsuolen tulehduksessa kalprotektiini voi pysyä matalana (15). Kalprotektiinin mittausta voidaan käyttää myös taudin aktiivisuuden ja hoitovasteen seurannassa. Erityisesti lapsipotilaiden kontroleissa pyritään välttämään invasiivista endoskopiaa ja hyödyntämään sen sijaan kalprotektiinipitoisuuden mittausta. (10, 11)

Endoskopia on diagnostiikan kulmakivi. Sekä ulseratiivisen koliitin että Crohnin taudin diagnostiikassa keskeinen menetelmä on ileokolonoskopia, jolla saadaan käsitys paksusuolen ja terminaalisen ohutsuolen tilanteesta sekä makroskooppisten tulehdusmuutosten laajuudesta. Tämän lisäksi lapsipotilaille suositellaan tehtäväksi myös gastroduodenumin eli mahalaukun ja ruokatorven tähystys, sillä Crohnin taudissa tulehdusmuutokset voivat ulottua myös ruuansulatuskanavan alkuosiin. Taudin levinneisyyden arviointia voidaan jatkaa kapselikameratutkimuksella, joka antaa käsityksen ohutsuolen limakalvon tilanteesta. Lapsipotilailla voi kameran nieleminen tuottaa hankaluuksia, ja lisäksi vaarana on kameran jumittuminen suolistoon, erityisesti jos tulehdusmuutokset ovat aiheuttaneet suolen kaventumisen. Endoskopian yhteydessä otetaan mahasuolikanavan eri osista aina kudoksi, joiden avulla nähdään myös mikroskooppiset tulehdusmuutokset, kuten Crohnin taudille tyypilliset granuloomat. (24)

Kuvantamistutkimukset ovat olennaisia erityisesti Crohnin tautia epäiltäessä, tai jos tähystystutkimuksissa muutokset ovat epämääräisiä. Endoskooppisesti selvä ulseratiivinen koliitti ei kuitenkaan välttämättä vaadi täydentäviä kuvantamistutkimuksia. (24) Lapsilla TT-tutkimuksia pyritään välttämään liiallisen säteilyrasituksen vuoksi, mutta magneettikuvaus on kuitenkin käyttökelpoinen ja magneettienterografiaa hyödynnetäänkin erityisesti ohutsuolen taudin diagnostiikassa kouluikäisillä ja sitä vanhemmilla potilailla (10, 24). Tulehduksen lisäksi suoliston magneettikuvaus paljastaa herkästi mahdolliset komplikaatiot, kuten abskessit tai fistelit. Lantion alueen MRI saattaa puolestaan olla tarpeen anusalueen tulehdusmuutoksia tutkittaessa. (24)

2.6 Hoito

Tulehduksellisiin suolistosairauksiin ei ole olemassa parantavaa lääkehoitoa. Ulseratiivisessa koliitissa koko paksusuolen poisto on kuitenkin parantava toimenpide. Tällä hetkellä konservatiivisen hoidon tärkeimmät tavoitteet ovat aktiivisen taudin rauhoittaminen, pahenemisvaiheiden ja komplikaatioiden esto sekä elämänlaadun parantaminen (11). Lasten lääkehoito noudattelee aikuisten hoitolinjoja, mutta lapsipotilaiden kohdalla kiinnitetään erityistä huomiota myös ravitsemukseen, psyykkiseen hyvinvointiin sekä normaalin kasvuun ja kehityksen turvaamiseen.

2.61 Ravitsemushoito

Lapsilla tulehduksellisten suolistosairauksien taudinkuvat ovat keskimäärin aikuisia rajummat, ja erityisesti Crohnin tauti johtaa helposti vajaaravitsemukseen ja laihtumiseen sekä edelleen kasvun ja kehityksen viivästymiseen (10, 12). Lasten Crohnin taudin hoidossa voidaankin remission induktioon käyttää myös eksklusiivista enteraalista ravitsemushoitoa (EEN), jossa 6-8 viikon ajan ravitsemus koostuu ainoastaan nestemäisestä joko suun tai nenämahaletkun kautta annosteltavasta ravintoliuoksesta (25). EEN-hoidon on todettu olevan steroidihoidon veroinen remission induktiossa (2), mutta se ei kuitenkaan sovi ylläpitohoitoon vaan vaatii rinnalleen pitkäaikaista lääkehoitoa (10).

2.62 Lääkehoito

Lääkitys räätälöidään aina potilaskohtaisesti muun muassa taudin levinneisyys, aggressiivisuus sekä aikaisemmat relapsijaksot huomioiden.

Lähtökohtaisesti kaikille ulseratiivista koliittia sairastaville potilaille aloitetaan ensin oraalinen 5-aminosalisyylihappo (5-ASA). Vaihtoehtoisesti tai vaikeammassa taudissa remissio voidaan saavuttaa myös oraalisella kortikosteroidilla, ensisijaisesti prednisolonilla. (26) Lapsilla raju taudinkuva vaatii aikuisia useammin kortisonilääkityksen aktiivista tautia rauhoittamaan (15). Kortisonin käyttö pyritään kuitenkin haittavaikutusten vuoksi rajoittamaan mahdollisimman lyhytkestoiseksi. Paikallisesti vaikuttavilla kortisonivalmisteilla, kuten peräpuikoilla tai depot-valmisteilla, systeemiset haittavaikutukset ovat lievempiä (11) mutta erityisesti nuorilla hoitomyöntyvyys voi rektaalisten valmisteiden kanssa olla heikkoa eivätkä ne välttämättä riitä taltuttamaan laaja-alaista tautia (10). 5-ASA on ensisijainen vaihtoehto myös remission ylläpidossa, ja on arvioitu että pitkäaikaisessa käytössä se pienentäisi ulseratiiviseen koliittiin liittyvää koolonkarsinooman riskiä (17). Toinen ylläpito-hoidossa käytetty lääke on immunosuppressiivinen atsatiopriini (AZA), joka on käyttökelpoinen erityisesti steroidiriippuvaisessa tai 5-ASA:lle reagoimattomassa taudinkuvassa (26).

5-ASA:n tehosta Crohnin taudin hoidossa ei ole tutkimusnäyttöä, mutta sitä voidaan kokeilla paksusuolen taudin hoidossa. 5-ASA:n sijaan Crohnin taudin lääkehoidon kulmakiviä ovat remission induktiossa oraalinen kortikosteroidi ja ylläpidossa atsatiopriini. Steroidiriippuvaisilla ja muulle lääkitykselle reagoimattomilla potilailla sekä laaja-alaisessa taudissa käytetään sekä remission induktiossa että ylläpito-hoidossa biologisia lääkkeitä, ensisijaisesti TNF-alfa-salpaajia. (25)

Kun 5-ASA:lla, kortisonilla tai muilla immunosuppressanteilla ei saada aikaan riittävää hoitovastetta tai perinteiset lääkkeet ovat potilaalle vasta-aiheisia, voidaan sekä remission induktioon että sen ylläpitoon kokeilla tulehdusvastetta hillitseviä biologisia lääkkeitä, TNF (tuumorinekroositekijä)-alfa-salpaajia (25). TNF-alfa on tulehdusvastetta välittävä sytokiini, jota tuottavia soluja esiintyy tulehtuneella suolen limakalvolla normaalia enemmän (27). IBD:n hoidossa käytettävät TNF-alfa-salpaajat ovat vasta-

aineita, jotka kiinnittyvät TNF-alfa-molekyyleihin ja estävät niiden tulehdusvastetta stimuloivaa vaikutusta. TNF-alfa-salpaajat mahdollistavat sekä oireiden lievittämisen että limakalvon parantumisen. TNF-alfan salpauksella aikaansaatu limakalvon parantuminen on mahdollisesti yhteydessä muun muassa pysyvään kliiniseen remissioon sekä vähentyneeseen kirurgian ja sairaalahoidon tarpeeseen. (8)

Eniten käytössä oleva infliximabi hyväksyttiin yli 6-vuotiaiden lasten keskivaikean ja vaikean Crohnin taudin hoitoon vuonna 2007 ja vuonna 2011 myös yli 6-vuotiaiden vaikean ulseratiivisen koliitin hoitoon. Infliximabin jälkeen on otettu käyttöön myös saman mekanismin kautta vaikuttavat adalimumabi, golimumabi ja sertolitsumabi, joista kuitenkin vain adalimumabilla on virallinen käyttöaihe yli 6-vuotiaiden Crohnin taudin hoitoon. Infliximabi annostellaan suonensisäisesti sairaalan poliklinikalla muutaman viikon välein. Induktiohoito toteutetaan kolmen infuusion sarjana niin, että toinen annos annetaan 2 viikon ja kolmas annos 6 viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Tästä eteenpäin infuusioita jatketaan ylläpitohoitona 8 viikon välein, jos induktiohoidossa on havaittu riittävä vaste. Adalimumabi puolestaan annostellaan ihon alle, joko poliklinisesti tai itse kotona. Pistokset annetaan joka toinen viikko ja tarpeen mukaan annosteluväliä voidaan tihentää myös viikon välein annettavaksi.

TNF-alfa-salpaajia käytetään sekä remission induktiossa että ylläpitohoidossa. Ongelmaksi muodostuvat toisinaan lääkkeeseen kohdistuvat vasta-aineet, jotka heikentävät lääkkeen vaikutusta ylläpitohoidossa. TNF-alfa-salpaajahoitoon kuuluukin säännöllinen lääkepitoisuuksien mittaaminen: pienet pitoisuudet viittaavat huonompaan tehoon ja suurempaan vasta-ainepitoisuuteen (28). Merkittävä osa, erään tutkimuksen mukaan jopa 80 % TNF-alfa-salpaajien käyttäjistä tarvitsee jossain vaiheessa joko annoksen nostoa tai annosvälin tiivistämistä (29). Muodostuneet vasta-aineet voivat myös aiheuttaa vakavan lääkeainereaktion seuraavan infuusion yhteydessä. Vasta-aineiden muodostumista pyritään estämään liittämällä hoitoon mukaan joko metotreksaatti tai tiopuriini (28, 30). TNF-alfa-salpaajan ja tiopuriinin yhdistelmähoito voi kuitenkin lisätä haittavaikutuksia, ja sen on raportoitu lisäävän myös hepatospleenisen T-solulymfooman riskiä pidemmällä aikavälillä (25). TNF-alfa-salpaajia käytettäessä pyritään jatkuvaan hoitoon, sillä episodiset hoitopätkät lisäävät riskiä

vasta-aineiden muodostumiselle (25, 28). Jos infliximabin käyttö estyy muodostuneiden vasta-aineiden vuoksi, voidaan potilaalle kokeilla seuraavaksi adalimumabia. On kuitenkin havaittu, että potilaat, joilla on vasta-aineita infliximabia kohtaan saavat todennäköisesti heikomman vasteen myös muista TNF-alfa-salpaajavalmisteista. (25)

Kaikille potilaille ei TNF-alfa-salpaajahoidostakaan ole riittävän suurta hyötyä, tai vaikutuksen heikentyminen tai loppuminen estää lääkkeen käytön jatkamisen. Näille potilaille on vaihtoehtona myös biologisten lääkkeiden ryhmään kuuluvat integriinisalpaaja vedolitsumabi ja leukotrieenisalpaaja ustekinumabi, jotka kuitenkin ovat vielä toistaiseksi melko vähäisessä käytössä. (30)

2.63 Kirurgia

Lapsilla ja nuorilla raju taudinkuva johtaa aikuisia useammin leikkaushoitoon: lapsena Crohnin taudin diagnoosin saaneista jopa 50 % ja ulseratiiviseen koliittiin sairastuneista 25 % tarvitsee leikkaushoitoa 30 vuoden ikään mennessä (10). Sekä aikuisilla että lapsilla yleisimmät syyt kirurgisen hoidon tarpeelle ovat kroonistunut ja lääkehoidolle reagoimaton tulehdus ulseratiivisessa koliitissa ja komplisoituneet muodot kuten abskessit, striktuurat ja suolen puhkeaminen Crohnin taudissa (21). Paikallista Crohnin tautia sairastavilla lapsilla kirurginen hoito on suositeltavaa myös kasvun ja kehityksen häiriöiden yhteydessä (21, 31). Onkin todettu, että paikallisen ahtauman poisto leikkauksella korjaa tehokkaasti hidastunutta kasvua (15, 31).

Crohnin taudissa leikkauksella ei ole tautia parantavaa vaikutusta. Kirurgiassa pyritään suolta säästäviin toimenpiteisiin, sillä taudin uusiutuminen leikkausalueella on tavallista (21). Relapsi 5 vuoden kuluttua leikkauksesta on yleistä (31), ja noin kolmasosa joutuu 10 vuoden sisällä uusintaleikkaukseen suoliliitoksen ongelman vuoksi (21). Leikkaustoimenpide ja sen laajuus riippuvat taudin luonteesta, laajuudesta ja sijainnista. Laaja-alaisessa suuren osan suolistoa kattavassa taudissa leikkausta ei suositella (31), mutta toisinaan paksusuolen poistoleikkaus voi olla välttämätön. Leikkausmenetelmiä ovat muun muassa sairaan suolen osan poisto eli resektio sekä suolta säästävä

strikturoplastia, jossa ahtautuneet suolen osat avataan. Lapsipotilailla yleisin toimenpide on ileosekaaliresektio, eli umpisuolen ja terminaalisen ohutsuolen poisto. (21)

Haavaisessa koliitissa tauti ulottuu aina pelkästään paksusuolen alueelle, joten tauti on parannettavissa leikkauksella. Proktokolektomiassa poistetaan peräsuoli ja koko paksusuoli, minkä jälkeen ohutsuoli yhdistetään peräaukkoon. Peräsuolen tilalle rakennetaan ohutsuolisäiliö eli J-pussi. Leikkauksenjälkeiset komplikaatiot ovat kuitenkin yleisiä ja voivat johtaa uusintaleikkauksiin ja lopulta pysyvään avanteeseen. (21)

Leikkaushoidot pyritään tekemään suunnitellusti ja kiireettömästi, jolloin postoperatiivisten komplikaatioiden riski on pienempi. Toisinaan akuutit tilanteet, kuten fulminantti koliitti, suolen puhkeaminen ja vatsakalvontulehdus tai täydellinen suolitukos johtavat kiireelliseen leikkaukseen. Tällöin joudutaan yleensä tekemään väliaikainen avanne, joka suljetaan kun potilaan vointi on vakiintunut. (21)

2.7 Ennuste

IBD-potilaiden ennuste on tällä hetkellä hyvä (9), vaikkakin Crohnin tautiin on todettu liittyvän hieman normaaliväestöä suurempi kuolleisuus (14). Erityisesti ulseratiiviseen koliittiin mutta myös paksusuolen Crohnin tautiin liittyy suurentunut koolonkarsinooman riski. Syövälle altistavat erityisesti suolen pitkittynyt tulehdustila, taudin varhainen alkamisikä sekä taudin aktiivisuus. (10, 11) Kohonneen syöpäriskin vuoksi pankoliittia sairastaville järjestetään kolonoskopiaseulonnat noin 8 vuoden ja vasemmanpuoleista koliittia sairastaville 15 vuoden sairastamisen jälkeen.

3 Tutkimuksen tarkoitus

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, onko TNF-alfa-salpaajalla infliximabilla ollut vaikutusta pediatrien IBD-potilaiden osastohoidon tarpeeseen tai poliklinikkakäyntien määrään. Aiempia kotimaisia tutkimuksia ei aiheesta juuri ole ja kansainvälisiäkin tutkimuksia vain vähän. Lisäksi olemassa olevat tutkimukset käsittelevät lähinnä aikuispotilaita. Pääosin aiemmat tutkimustulokset osoittavat infliximabin vähentäneen sairaalahoidon tarvetta (32, 33) myös lapsipotilailla (32).

4 Aineisto ja menetelmät

Kyseessä on rekisteritutkimus koskien aikavälillä 2003–2016 Helsingin ja Tampereen yliopistollisten sairaaloiden lastenklinikoissa hoidettuja alle 18-vuotiaana IBD-diagnoosin saaneita IBD-potilaita. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, onko infliximabin käytöllä ollut vaikutusta pediatrien IBD-potilaiden osastohoidon tarpeeseen tai poliklinikkakäyntien määrään.

Potilaat kerättiin Helsingin ja Tampereen Lastenklonikoiden potilastietojärjestelmistä käyttäen diagnoosikoodeja K50 (Crohnin tauti) ja K51 (ulseratiivinen koliitti) sekä ajanjaksoa 2003–2016. Aineistoista poimittiin halutut poliklinikkakäynnit ja osastojaksot toimipaikkakoodien mukaisesti. Helsingissä aikavälin 2003–2008 aineisto oli jaoteltu valmiiksi poliklinikkakäyntien ja osastojaksojen mukaan. Aikavälin 2009–2016 aineistosta valikoitiin tuolloin käytössä olleet toimipaikkakoodit LK5, LULS3, LN12, LK2, LK12, LK1, LK8, LLEIK LK4 ja LK6 osastoille sekä LPEDERVO, LKLPS, LNUORVO, LKP2, LKIR, LN12PS, LPÄIKI, LNSPKL, LK5AVO, LK8AVO, LKP3, LULS3AVO, LPED, LPPKL4, LK3PS, LL15AVO, LK6AVO ja LA23AVO poliklinikoille ja päiväsairaaloille. Tampereen toimipaikkakoodit olivat L01 osastoille ja PLAP poliklinikoille. Molempien kaupunkien uudet potilaat laskettiin keräämällä tiettyä vuonna käyneiden potilaiden henkilötunnukset ja vertaamalla niitä aineiston edellisten vuosien potilaisiin.

Helsingin jokaiselle potilaalle laskettiin vuosittaiset poliklinikkakäyntien ja osastojaksojen määrät ja osastojaksojen pituudet sisään- ja uloskirjautumispäivien perusteella. Yksittäisten potilaiden käyntimäärät ja osastovuorokaudet laskettiin yhteen vuosittaisiksi poliklinikkakäyntien ja osastojaksojen sekä -vuorokausien määräksi. Potilaiden diagnoosit, diagnoosipäivämäärät ja iät tarkistettiin IBD-tutkimustietokannasta. Koska poimintaan oli kerätty myös potilaita, joita ei alkuperäisestä tietokannasta löytynyt, tarkistettiin loppujen potilaiden diagnoosit sekä diagnoosipäivämäärät potilastietojärjestelmästä. Koska IBDU:lle ei ole olemassa omaa ICD-diagnoosikoodia, tarkistettiin lopulta kaikkien potilaiden diagnoosit potilastietojärjestelmästä ja osa alkuperäisistä diagnooseista tarkentui IBDU:ksi. Diagnoosipäivämääräksi asetettiin ensimmäinen endoskopiapäivämäärä ja diagnoosikäikä laskettiin jokaiselle syntymäajan ja diagnoosipäivämäärän erotuksena. Seuranta-ajat laskettiin jokaisen potilaan kohdalla ensimmäisen ja viimeisen käynnin päivämäärien avulla. Tiedot biologisten lääkkeiden (infliximabi, adalimumabi, golimumabi, sertolitsumabipegoli) käytöstä poimittiin HUS:n Lastenklinikan biologisten lääkkeiden rekisteristä

Tampereen aineistossa oli poliklinikkakäynneistä kirjattu vain vuosiluvut, joten yhden potilaan samana vuonna tapahtuneiden käyntien väliseksi ajaksi eli seuranta-ajaksi arvioitiin 1 vuosi. Tämän vuoksi myöskään vuosittaisia osastovuorokausien määriä ei pystytty Tampereen aineistosta laskemaan. Osastojaksojen määrät oli aineistossa kirjattu valmiiksi vuosittain potilaiden kohdalle. Diagnoosit tarkistettiin potilastiedoista vain niille potilaille, joille oli alkuperäisessä poiminnassa merkitty sekä diagnoosit K50 että K51 ja näistä osa tarkentui IBDU:ksi. Potilaiden diagnoosipäivämäärät ja -iät jäivät puuttumaan aineistosta, eikä myöskään tietoa TNF-alfa-salpaajien käytöstä ollut saatavilla.

5 Tulokset

Sekä Helsingin että Tampereen potilasaineistojen yleistiedot on koottu taulukkoon 1. Potilaita kertyi Helsingistä 713, joista poikia oli 389 (54,6 %) ja tyttöjä 324 (45,4 %). Potilaista Crohnin tautia sairasti 304 (42,6 %), ulseratiivista koliittia 284 (39,8 %) ja IBDU:ta 125 (17,5 %). Potilaiden mediaani diagnoosi-ikäsi saatiin 12,2 vuotta ja seuranta-ajaksi 3,4 vuotta. Infliximabia ja muita TNF-alfa-salpaajia käyttäneet potilaat on kuvattu taulukossa 2. Jotakin TNF-alfa-salpaajaa on Helsingissä saanut kyseisenä ajanjaksona 226 potilasta (31,7 %), joista osa on saanut useampaa lääkettä. Infliximabia on saanut 218 potilasta (30,6 %) ja näistä 27 potilaalle lääkettä on kokeiltu useammin kuin kerran. 60 potilasta (8,4 %) on saanut sekä infliximabia että adalimumabia. Infliximabia käyttäneiden potilaiden määrät vuosittain on esitetty kuvaajassa 1.

Tampereen lastensairaalan tietokannoista kerättiin 528 potilasta, joista 300 (57,3 %) oli poikia ja 224 (42,7 %) tyttöjä. Potilaista 244 (46,6 %) sairasti Crohnin tautia, 278 (53,0 %) ulseratiivista koliittia ja 2 IBDU:ta (0,40 %). Tampereen lastenklินิกalla mediaani seuranta-aika oli 1,5 vuotta.

Helsingin ja Tampereen potilaiden osastojaksojen määrät vuosittain on esitetty kuvaajissa 3 ja 4, poliklinikkakäyntien vuosittaiset määrät kuvaajissa 5 ja 6 ja uusien potilaiden määrät vuosittain kuvaajissa 7 ja 8. Lisäksi Helsingin potilaiden vuosittaisten osastovuorokausien määrät esitetään kuvaajassa 2.

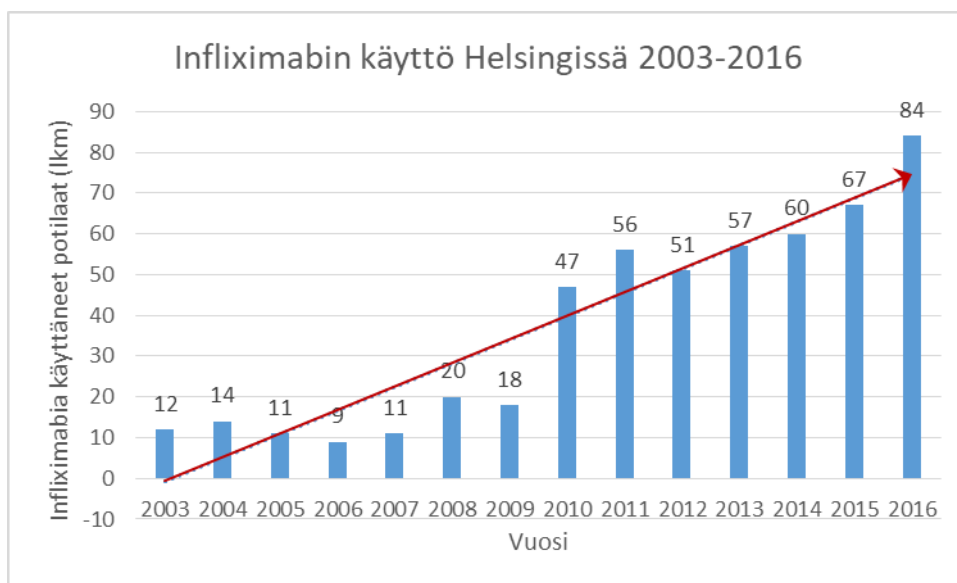
Taulukko 1: Yleistiedot potilaista

	Helsingin potilaat	Tampereen potilaat
Kaikki	713	524
Sukupuolijakauma		
Poikia	389 (54,6 %)	300 (57,3 %)
Tyttöjä	324 (45,4 %)	224 (42,7 %)
Diagnoosit		
Crohnin tauti	304 (42,6 %)	244 (46,6 %)
Ulseratiivinen koliitti	284 (39,8 %)	278 (53,0 %)
IBDU	125 (17,5 %)	2 (0,40 %)
Diagnoosi-ikä, mediaani (v)	12,2	-
Seuranta-aika, mediaani (v)	3,4	2,0

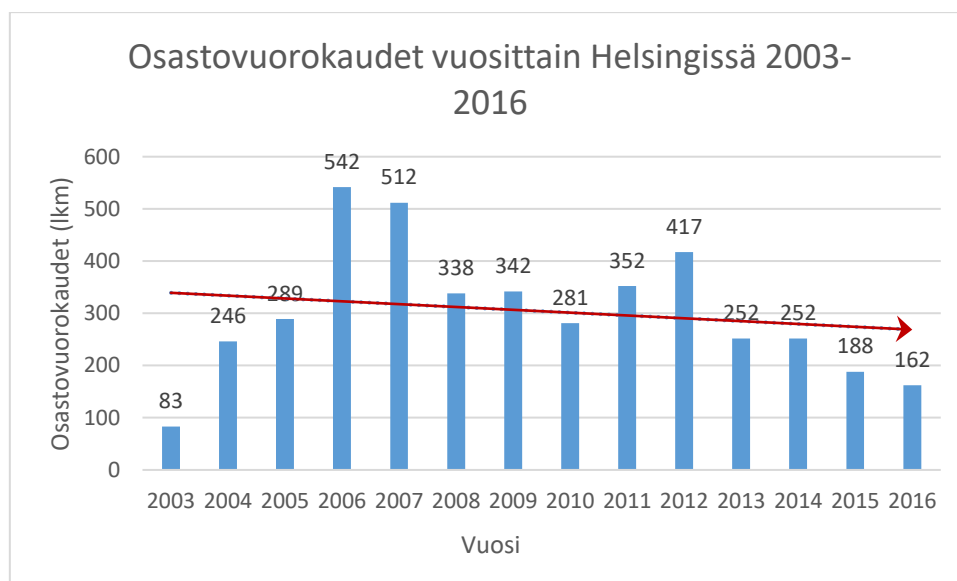
Taulukko 2: TNF-alfa-salpaajia käyttäneet potilaat Helsingin lastenlinikalla ajanjaksolla 2003–2016

	TNF-alfa-salpaajia käyttäneet potilaat			
	Kaikki n= 713	Crohnin tauti n= 304	Ulseratiivinen koliitti n= 284	IBDU n= 125
Infliximabi	218 (30,6 %)	151 (49,7 %)	39 (13,7 %)	28 (22,4 %)
Adalimumabi	65 (9,1 %)	49 (16,1 %)	11 (3,9 %)	5 (4,0 %)
Golimumabi	12 (1,7 %)	9 (3,0 %)	0 (0 %)	3 (2,4 %)
Sertolitsumabi	5 (0,7 %)	4 (1,3 %)	1 (0,35 %)	0 (0 %)

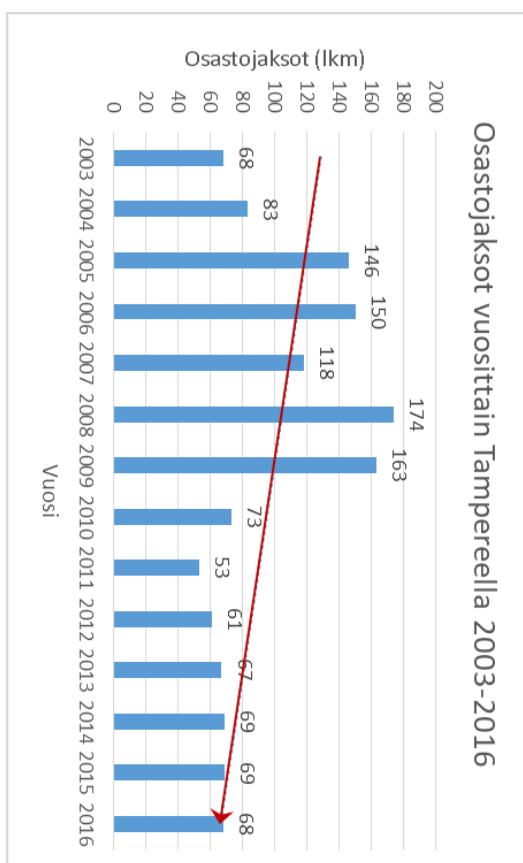
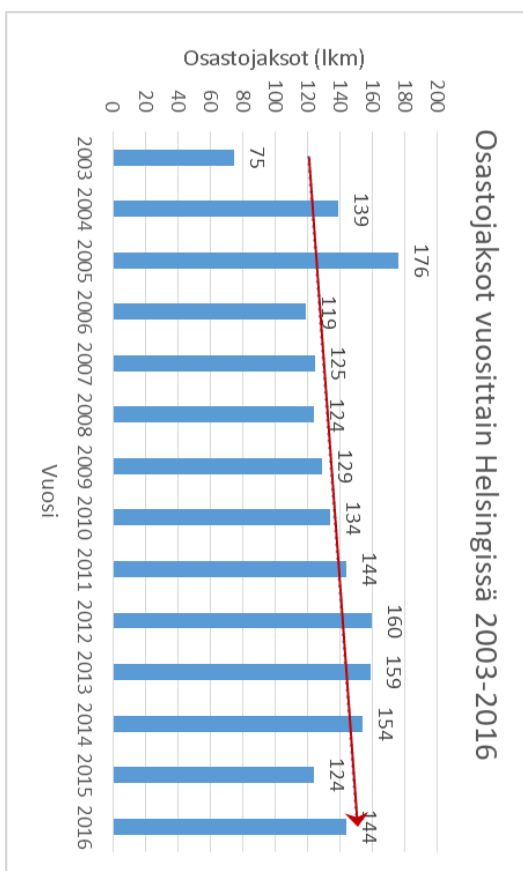
Kuvaaja 1: Infliximabia käyttäneet potilaat (lkm) vuosittain Helsingin lastenlinikalla aikavälillä 2003–2016



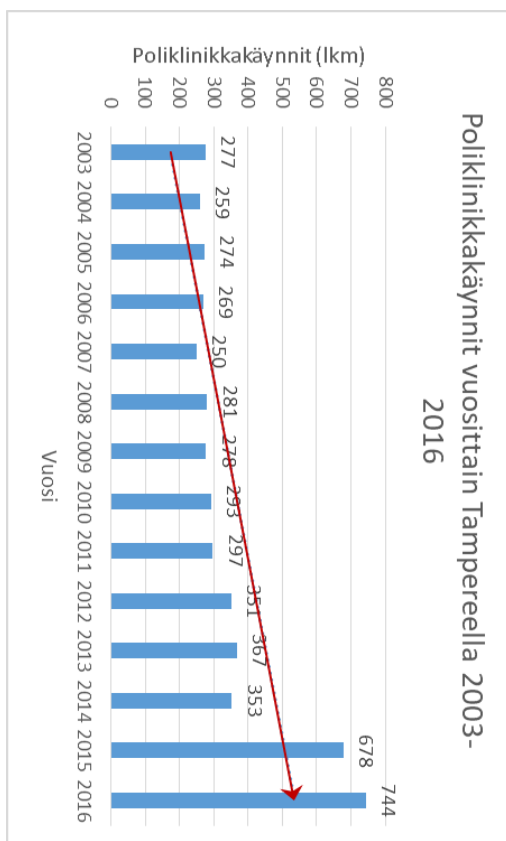
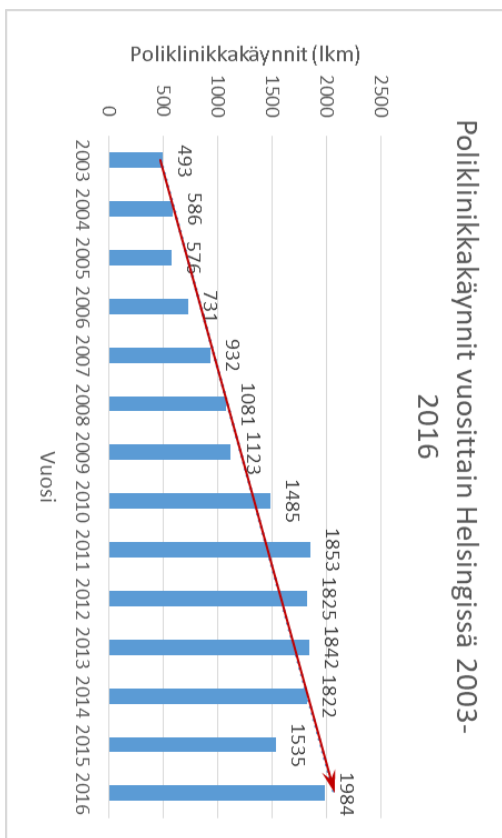
Kuvaaja 2: IBD-potilaiden osastovuorokaudet vuosittain Helsingin lastenlinikalla aikavälillä 2003–2016



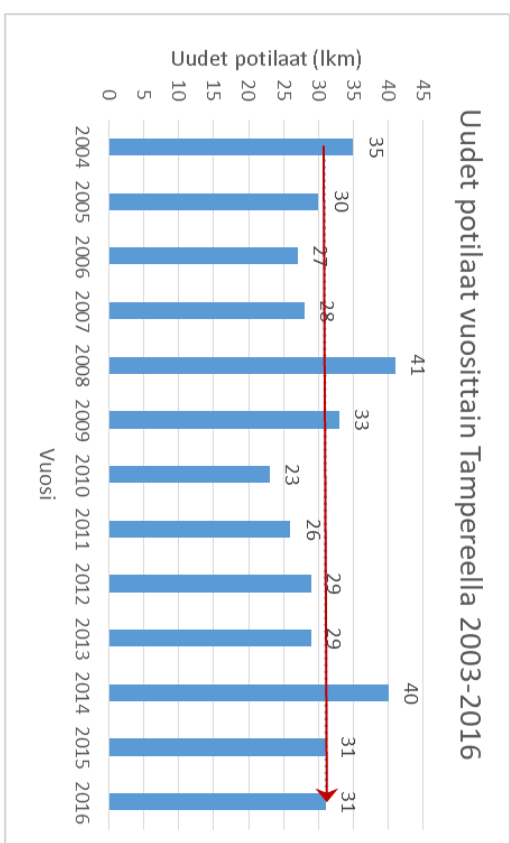
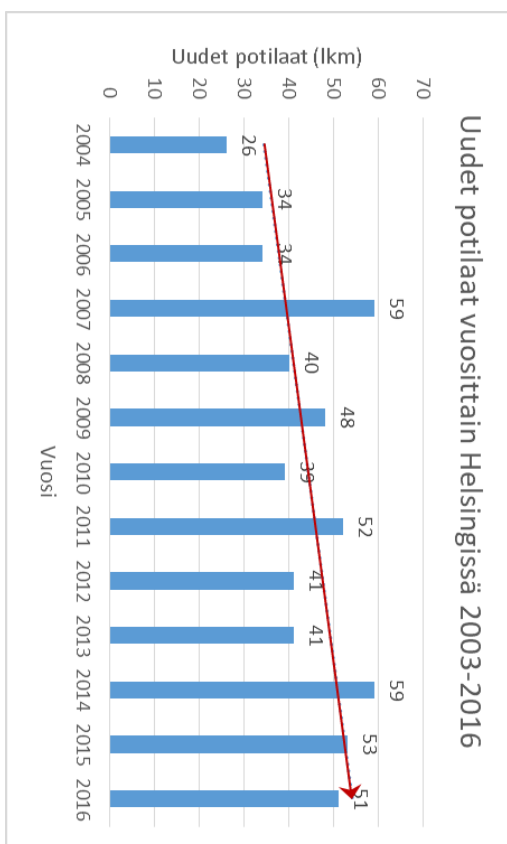
Kuvaajat 3 ja 4: IBD-potilaiden osastojaksot (lkm) vuosittain Helsingin ja Tampereen lastenkliniikalla aikavälillä 2003–2016



Kuvaajat 4 ja 5: IBD-potilaiden poliklinikkakäynnit (lkm) vuosittain Helsingin Tampereen lastenlinikalla aikavälillä 2003–2016



Kuvaajat 6 ja 7: Uudet IBD-potilaat vuosittain Helsingin ja Tampereen lastenlinikalla aikavälillä 2003–2016



6 Pohdinta

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, onko infliximabilla ollut vaikutusta IBD:tä sairastavien lasten osastojaksojen ja poliklinikkakäyntien määrään, sillä aiempaa tutkimusta aiheesta on vain vähän. Tutkimus toteutettiin rekisteritutkimuksena ja tiedot poimittiin Helsingin ja Tampereen lastenklินิกoiden potilastietojärjestelmistä tietyin kriteerein. Tiedot TNF-alfa-salpaajahoidoista saatiin HUS:n Lastenklіnikan hoitorekisteristä.

Tulokset näyttävät, että infliximabin käyttö on selvästi lisääntynyt tutkitulla aikavälillä. Samalla nähdään kuinka infliximabin käytön lisääntyessä potilaiden osastovuorokausien määrät kääntyvät laskuun mutta osastojaksojen vuosittaiset määrät säilyvät suurin piirtein samalla tasolla. Poliklinikkakäyntien määrät ovat selvästi noususuuntaiset. Tampereelta ei ollut saatavilla tietoja TNF-alfa-salpaajien käytöstä, mutta muutokset osastojaksojen ja poliklinikkakäyntien määrissä Tampereella ovat samansuuntaisia Helsingin kanssa.

Aineistokoko oli suuri, yhteensä 1237 potilasta Helsingistä (57,6 %) ja Tampereelta (42,4 %). Suuri aineistokoko lisää tutkimuksen luotettavuutta. Ajanjakso on kattava, 13 vuotta, mutta potilaiden seuranta-aikojen mediaani kuitenkin Helsingissä vain 3,4 ja Tampereella 2 vuotta. Tuloksissa on kuitenkin huomioitava Tampereelta saatu aineisto, jossa käyntipäivämäärät olivat vain vuoden tarkkuudella kun taas Helsingissä päivämäärän tarkkuudella eli Helsingin potilaiden seuranta-ajat on saatu laskettua tarkemmin. Toisaalta lyhyt seuranta-aika voi kertoa myös hoidon hyvästä tehosta, sillä jokaisen potilaan seuranta-aika on laskettu hänen ensimmäisen ja viimeisen käyntinsä perusteella. Lisäksi osa potilaista on todennäköisesti siirtynyt tutkitulla ajanjaksolla aikuishoidon piiriin ja täten lastenklіnikan tietojen mukaan seuranta on päättynyt.

Diagnoosit poimittiin alkuperäiseen aineistoon koodeilla K50 ja K51, joten potilasaineistosta täytyi poimia potilastekstien perusteella IBDU-potilaat, joille ei ole olemassa omaa diagnoosikoodia. Tampereen potilaiden diagnooseja ei ollut mahdollista tarkistaa potilastietojärjestelmästä, joten osa Tampereen IBDU-potilaista on luettu joko

Crohnin tautia tai ulseratiivista koliittia sairastavien joukkoon. Lasketut IBDU-potilaiden määrät eivät siis vastaa todellista IBDU-potilaiden määrää aineistossa.

Helsingissä infliximabin käyttö on selvästi lisääntynyt tutkitulla ajanjaksolla. Infliximabia käyttäneiden potilaiden lukumäärä lähtee selvästi nousuun vuoden 2007 jälkeen, jolloin se hyväksyttiin virallisesti lasten keskivaikean ja vaikean Crohnin taudin hoitoon. Vuosien myötä hoito on muuttunut aktiivisemmaksi niin, että nykyään infliximabi on hyväksytty ensilinjan lääkkeeksi laaja-alaisessa Crohnin taudissa. Potilaiden määrän kasvuun on todennäköisesti vaikuttanut myös alkuperäisvalmisteen biosimilaarien tulo markkinoille vuonna 2013, jolloin käyttökustannukset muuttuivat huomattavasti edullisimmaksi.

Myös adalimumabin käyttö on vuosien aikana lisääntynyt, mutta se on kuitenkin ollut selvästi infliximabia vähäisempää. Tutkimuksen seurantajakson aikana adalimumabista ei ollut vielä markkinoilla biosimilaaria. Golimumabin ja sertolitsumabin käyttö on ollut toistaiseksi niin vähäistä, että niillä tuskin on vaikutusta tuloksiin.

Poliklinikkakäynnit ovat lisääntyneet sekä Helsingissä että Tampereella, Helsingissä kuitenkin selvästi jyrkemmin. Tampereen yliopistollisen sairaalan potilaat tulevat suurelta maantieteelliseltä alueelta, ja muun muassa potilaiden rutiinikontrolleja toteutetaan myös keskussairaaloissa, mikä vaikuttaa yliopistosairaalan poliklinikkakäyntien määriin. Käyntimäärien kasvua voisi ainakin osittain selittää infliximabin lisääntynyt käyttö, sillä infliximabin annostelu tapahtuu suonensisäisesti polikliinisesti päiväsairaalassa. Myös ainakin osa adalimumabipistoksista annetaan sairaalaoiloissa. Lisäksi uusien potilaiden vuosittainen määrä näyttäisi olevan noususuuntainen erityisesti Helsingissä. Uusista potilaista huolimatta poliklinikkakäyntien määrät alkavat tasoittua Helsingissä vuoden 2011 kohdalla, mikä voisi viitata erikoissairaanhoidon kontaktien tarpeen vähenemiseen.

Helsingissä osastojaksot näyttävät pysyneen suurin piirtein samalla vuosittaisella tasolla, tai ovat jopa hieman lisääntyneet. Tampereen aineistossa näkyy jyrkkä lasku osastojaksoissa vuoden 2010 kohdalla, mitä selittänee suurelta osin käyntien tilastoinnissa tuona vuonna tapahtuneet muutokset. Vuoden 2010 jälkeen käyntimäärät

näyttävät pysyvän suurinpiirtein samalla vuosittaisella tasolla. Olisi kuitenkin mielenkiintoista nähdä, noudatteleeko Tampereen infliximabin tai adalimumabin käyttö Helsingin käyttäjämääriä. Tampereen lasten gastroenterologialta saadun suullisen tiedon mukaan adalimumabin käyttö on ollut Tampereella suhteessa infliximabia yleisempää.

Eri maista on saatu vaihtelevia tuloksia infliximabin ja sairaalahoidon tarpeen yhteydestä. Yhdysvaltalainen single center – tutkimus vuodelta 2014 osoittaa sairaalahoidon tarpeen selvästi pienentyneen 6 vuoden seurantajakson aikana sekä aikuis- että lapsipotilailla. Alkuun jyrkkä muutos kuitenkin tasoittuu tutkimusjakson loppua kohden. (32) Tuore kanadalainen väestötutkimus vuodelta 2020 puolestaan näyttää, ettei infliximabin käyttö ole odotetulla tavalla vähentänyt aikuispotilaiden osastohoitoja 17 vuoden seurantajaksolla. Edellä mainitussa tutkimuksessa osastohoidon tarve väheni ulseratiivista koliittia sairastavilla potilailla, mutta infliximabin rajattu käyttö kyseisessä potilasryhmässä todennäköisesti esti vaikutusten havaitsemisen populaatiotasolla. (34) Oman tutkimukseni tulokset poikkeavat siis edellä esitetyistä ulkomaalaisista tutkimuksista, sillä aineistoni lapsipotilailla ei osastojaksojen määrissä havaita laskua. Sen sijaan tutkimuksessani havaittiin laskeva trendi osastovuorokausien määrissä, mihin ei muissa tutkimuksissa ole kiinnitetty huomiota. Merkittävää tuloksissani on myös se, että tutkimukseeni sisältyy aineistoa kahdesta suuresta suomalaisesta IBD-potilaita hoitavasta keskuksesta. Vaikka osastovuorokausien määrät kerättiin vain Helsingistä, ovat osastojaksoja koskevat tulokset yhteneväiset sekä Tampereella että Helsingissä.

Edellä esitettyjen tulosten vertailukelpoisuuteen vaikuttavat erinäiset tutkimustekniset asiat. Oma tutkimukseni koskee pelkästään lapsipotilaita, joilla taudinkuva on aikuisia rajumpi ja vaatii useammin sairaalahoidoa. Aineistoani ei myöskään ole jaoteltu diagnooseittain niin, että potilaspopulaation sisäisiä eroavaisuuksia infliximabin vaikutuksessa voitaisiin havaita. Lisäksi molemmissa ulkomaalaisissa tutkimuksissa sairaalahoidon tarve mitattiin vain osastojaksojen määrien perusteella, joten tulostani osastojaksojen lyhentymisestä ei näin ollen voi suoraan verrata muihin tuloksiin. Tutkimustuloksia vertailtaessa on myös hyvä huomioda, että eri maiden

lääkekorvattavuudet saattavat poiketa huomattavasti toisistaan, millä voi olla vaikutusta infliximabia saaneen potilaspopulaation koostumukseen ja sitä kautta tuloksiin.

Osastojaksojen osalta olisi mielenkiintoista jatkaa tutkimusta eteenpäin niin, että nähtäisiin, miten tilanne etenee vuoden 2016 jälkeen. Osastojaksojen trendi tämänhetkisessä kuvaajassa on aivan lievästi nousujohteinen, joten onko osastojaksojen määrä kääntymässä kunnolla nousuun? Entä jatkavatko osastovuorokausien määrät laskuaan? Olisi myös kiinnostavaa tarkastella aineistoa yksityiskohtaisemmin niin, että seurattaisiin osastohoidon tarpeen muutosta ja vastetta infliximabille diagnooseittain tai tarkemmin ikäryhmittäin. Helsingin lastensairaalan kirjauskäytäntöjä on kuitenkin vuonna 2016 muutettu, mikä hankaloittaa jatkotutkimuksen tekemistä. Infliximabin käyttö on HUS:n Lastenklinikan hoitorekisterin mukaan muuttunut vuoden 2016 jälkeen niin, että aikavälillä 2017–2019 on aloitettu infliximab 87 ja adalimumabi 32 uudelle potilaalle. Infliximabia on vuonna 2017 saanut 94, 2018 93 ja 2019 98 potilasta. Adalimumabia on vuonna 2017 saanut 27, 2018 28 ja vuonna 2019 29 potilasta. Osa potilaista on saanut sekä infliximabia että adalimumabia. Lääkkeitä saaneiden potilaiden määrät ovat siis nousseet vuoden 2016 jälkeen, mutta vakiintuneet suurin piirtein samalle vuosittaisella tasolle. Lukuja ei voi suhteuttaa vuosittaisiin potilasmääriin, sillä niitä ei tämän ajanjakson osalta ole tiedossa.

Infliximabin hyötyjä arvioitaessa on muistettava myös TNF-alfa-salpaajahoidon mahdolliset haitat. TNF-alfa-salpaajat ovat tehokkaita immunosuppressoreita, ja hillitessään hankalia inflammatorisen taudin oireita ne myös altistavat infektioille sekä sellaisille taudinaiheuttajille, jotka eivät normaalisti immuunivasteen toimiessa aiheuttaisi infektiota. (25) On myös esitetty, että TNF-alfa-salpaajahoitoon liittyisi lisääntynyt syöpäriski, mutta näyttö tästä on ristiriitaista ja todennäköisesti suurentunut riski liittyy muuhun samanaikaiseen immunomodulatiiviseen lääkitykseen (28, 35). Olisikin mielenkiintoista seurata, tuleeko infliximabin käytön lisääntyminen jossain vaiheessa näkymään komplikaatioiden kautta esimerkiksi osastohoitojaksojen lisääntymisenä.

7 Yhteenveto

Tämän tutkimuksen perusteella infliximabin käyttö pediatrien IBD-potilaiden hoidossa ei ole vähentänyt kyseisten potilaiden osastohoidon tarvetta osastojaksojen määrissä mitattuna, mutta on mahdollisesti vaikuttanut lyhentämällä osastojaksojen kestoja. Samalla poliklinikkakäyntien vuosittaiset määrät ovat nousseet merkittävästi. Vaikka Tampereen potilasaineiston TNF-alfa-salpaajien käytöstä ei ole tietoa, ovat osastojaksojen ja poliklinikkakäyntien määrien muutokset Helsingin kanssa samansuuntaiset.

8 Lähdeluettelo

1. Farthing M, Roberts SE, Samuel DG, Williams JG, Thorne K, Morrison-Rees S, et al. Survey of digestive health across Europe: Final report. Part 1: The burden of gastrointestinal diseases and the organisation and delivery of gastroenterology services across Europe. *United European Gastroenterology Journal*. 2014;2(6):539-43.
2. Kolho KL, Färkkilä M. Tulehdukselliset suolistosairaudet - mikä vialla? *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*. 2017;133(18):1701-9.
3. Turunen P, Kolho KL, Auvinen A, Iltanen S, Huhtala H, Ashorn M. Incidence of inflammatory bowel disease in Finnish children, 1987-2003. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(8):677-83.
4. Virta LJ, Saarinen MM, Kolho KL. Inflammatory Bowel Disease Incidence is on the Continuous Rise Among All Paediatric Patients Except for the Very Young: A Nationwide Registry-based Study on 28-Year Follow-up. *J Crohns Colitis*. 2017;11(2):150-6.
5. Crohn ja colitis ry: Suolistosairaudet [verkkodokumentti] Saatavilla: <https://crohnjacolitis.fi/tietoa-sairauksista/>. [Luettu 26.5.2020]
6. Hannonen P, Rantanen T, Jussila A. Mitä biologiset lääkkeet ovat muuttaneet tulehduksellisten reuma-, iho- ja suolistosairauksien hoidossa? *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*. 2016;132(4):357-64.
7. Hämäläinen A, Sipponen T, Kolho KL. Infliximab in pediatric inflammatory bowel disease rapidly decreases fecal calprotectin levels. *World J. Gastroenterol*. 2011;17(47):5166-71.
8. Levin AD, Wildenberg ME, van den Brink, Gijs R. Mechanism of Action of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(8):989-97.
9. Burgess CJ, Henderson P, Jones G, Lees CW, Wilson DC, Group LIR. Paediatric Patients (Less Than Age of 17 Years) Account for Less Than 1.5% of All Prevalent Inflammatory Bowel Disease Cases. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2020;71(4):521–523.
10. Färkkilä M, Heikkinen M, Isoniemi H, Puolakkainen P (toim). *Gastroenterologia ja hepatologia*. 3. painos. Kustannus Oy Duodecim; 2018.
11. Silvennoinen J. Opi tuntemaan IBD. Ferring lääkkeet Oy; 2015.

12. Ashorn M, Iltanen S, Kolho KL. Krooniset tulehdukselliset suolistosairaudet lapsilla ja nuorilla. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim. 2009;125(17):1849-56.
13. Terveyskylä: Crohnin tauti [verkkodokumentti]. Päivitetty 15.8.2020. Saatavilla: <https://www.terveyskyla.fi/vatsatalo/sairaudet/tulehdukselliset-suolistosairaudet-eli-ibd/mik%C3%A4-on-tulehduksellinen-suolistosairaus-eli-ibd/crohnin-tauti>. [Luettu 22.9.2020]
14. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785-94.
15. Kolho KL. Tulehdukselliset suolistosairaudet lapsilla. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim. 2014;130(16):1655-6.
16. Färkkilä M. Tulehdukselliset suolistosairaudet. Sisätautien professorin luento Helsingin lääketieteellisessä tiedekunnassa 3.5.2018.
17. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *The Lancet*. 2007;369(9573):1641-57.
18. Däbritz J, Gerner P, Enninger A, Claßen M, Radke M. Inflammatory Bowel Disease in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(19):331-8.
19. Ishige T. Growth failure in pediatric onset inflammatory bowel disease: mechanisms, epidemiology, and management. *Transl Pediatr*. 2019;8(1):16-22.
20. Terveyskylä: Haavainen paksusuolentulehdus [verkkodokumentti]. Päivitetty 15.8.2018. Saatavilla: <https://www.terveyskyla.fi/vatsatalo/sairaudet/tulehdukselliset-suolistosairaudet-eli-ibd/mik%C3%A4-on-tulehduksellinen-suolistosairaus-eli-ibd/haavainen-paksusuolen-tulehdus>. [Luettu 28.5.2020]
21. Leppäniemi A, Kuokkanen H, Salminen P (toim). *Kirurgia*. 3. painos. Kustannus Oy Duodecim; 2018.
22. Larsen S, Bendtzen K, Nielsen OH. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management. *Ann Med*. 2010;42(2):97-114.
23. Sipponen T, Kolho KL. Faecal calprotectin in children with clinically quiescent inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(7-8):872-7.
24. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(6):795-806.

25. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(10):1179-207.
26. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, Carpi JMd, Bronsky J, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care- an Evidence-Based Guideline from ECCO and ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(2):257-91.
27. Breese EJ, Michie CA, Nicholls SW, Murch SH, Williams CB, Domizio P, et al. Tumor necrosis factor alpha-producing cells in the intestinal mucosa of children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1994;106(6):1455-66.
28. Aalto K, Leinonen S, Kolho KL, Lahdenne P. Tulehdussairauksien biologisen lääkehoidon erityispiirteet lapsilla. *Läketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*. 2016;132(4):377-82.
29. Nikkonen A, Kolho KL. Infliximab and its biosimilar produced similar first-year therapy outcomes in patients with inflammatory bowel disease. *Acta Paediatrica*. 2020;109(4):836-41.
30. Sic!: Biologisten lääkehoitojen valikoima kroonisissa tulehduksellisissa suolistosairauksissa laajenee [verkkolehti]. Päivitetty 2017. Saatavilla: https://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2017/2_2017/biologiset-laakkeet/biologisten-laakehoitojen-valikoima-kroonisissa-tulehduksellisissa-suolistosairauksissa-laajenee. [Luettu 5.4.2020].
31. Amil-Dias J, Kolacek S, Turner D, Pærregaard A, Rintala R, Afzal NA, et al. Surgical Management of Crohn Disease in Children: Guidelines From the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(5):818-35.
32. Park KT, Sin A, Wu M, Bass D, Bhattacharya J. Utilization trends of anti-TNF agents and health outcomes in adults and children with inflammatory bowel diseases: a single-center experience. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Jul;20(7):1242-9.
33. Costa J, Magro F, Caldeira D, Alarcão J, Sousa R, Vaz-Carneiro A. Infliximab reduces hospitalizations and surgery interventions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(10):2098-110.
34. Murthy SK, Begum J, Benchimol EI, Bernstein CN, Kaplan GG, McCurdy JD, et al. Introduction of anti-TNF therapy has not yielded expected declines in hospitalisation and intestinal resection rates in inflammatory bowel diseases: a population-based interrupted time series study. *Gut*. 2020;69(2):274-82.

35. Hoentjen F, Bodegraven AAv. Safety of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. World Journal of Gastroenterology : WJG. 2009;15(17):2067.